



TITLE:

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の治療効果・投与継続期間に関する検討

AUTHOR(S):

近沢, 逸平; 井上, 慎也; 中澤, 佑介; 中井, 暖; 森田, 展代; 田中, 達朗; 元雄, 良治; 宮澤, 克人

CITATION:

近沢, 逸平 ...[et al]. 去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の治療効果・投与継続期間に関する検討. 泌尿器科紀要 2017, 63(9): 351-357

ISSUE DATE:

2017-09-30

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_63_9_351

RIGHT:

許諾条件により本文は2018/10/01に公開

去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の 治療効果・投与継続期間に関する検討

近沢 逸平¹, 井上 慎也¹, 中澤 佑介¹, 中井 暖¹
森田 展代¹, 田中 達朗¹, 元雄 良治², 宮澤 克人¹

¹金沢医科大学泌尿器科学, ²金沢医科大学腫瘍内科

CLINICAL STUDY ON THE EFFICACY AND CONTINUOUS DOCETAXEL BASED CHEMOTHERAPY TREATMENT FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Ippei CHIKAZAWA¹, Shinya INOUE¹, Yusuke NAKAZAWA¹, Dan NAKAI¹,
Nobuyo MORITA¹, Tatsuro TANAKA¹, Yoshiharu MOTOO² and Katsuhito MIYAZAWA¹

¹The Department of Urology, Kanazawa Medical University

²The Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University

We report a retrospective study on the efficacy, adverse events and the factors for continuous docetaxel (DOC) therapy for patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). Between April 2007 and April 2015, 37 CRPC patients were treated with DOC therapy at Kanazawa Medical University Hospital. DOC was administered every 3 weeks at 70 mg/m². Prostatic specific antigen (PSA) level, adverse events, cycles of DOC therapy, survival time and clinical passage were examined. Fifteen patients showed a decrease in PSA level of 50% or more, 9 patients showed less than 50% decrease in PSA level and 13 patients showed no decrease in PSA level. Adverse effect of grade 3 consisted of neutropenia in 29.7% and leukocytopenia in 10.8%. The median number of treatment cycles was 11.7 courses. The patients were divided into two groups; the first group comprised of 26 patients who received short-term DOC therapy (≤10 cycles) and the second group comprised of 11 patients who received long-term DOC therapy (≥11 cycles). The 1-year survival rate was 59 and 100% for the short-term and long-term groups, respectively. Long-term treatment was related to pretreatment PSA nadir, time to progression of CRPC and serum lactate dehydrogenase level. (Hinyokika Kyo 63 : 351-357, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_9_351)

Key words : Castration resistant prostate cancer, Docetaxel

緒 言

2014年、本邦でも去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) の新薬であるエンザルタミド (enzalutamide: ENZ), アピラテロン (abiraterone acetate: AA), カバジタキセル (cabazitaxel: CBZ) が保険診療で使用可能となった。それ以前にはドセタキセル (docetaxel: DOC) が CRPC に対する治療の中心であり、その治療効果を再検討する必要があると考え、投与継続期間に関する後ろ向き検討を行った。

対 象 と 方 法

金沢医科大学病院において、2007年4月から2015年4月まで、CRPC に対し DOC による化学療法を施行したのは38例であった。そのうち神経内分泌癌1例を除いた37例を対象とした。診断時、CRPC 進展時および DOC 開始時 PSA, Gleason score, 臨床病期を検索し、施行クール数, 生存期間, 臨床経過につき検討

した。

CRPC の診断基準は、PSA 2.0 ng/ml 以上で3点連続上昇、4週間の androgen withdrawal syndrome の除外、2次内分泌療法でも PSA が上昇する場合とした¹⁾。血清テストステロン値は必ずしも確認していない。3週間ごとの投与で開始しているが年齢、performance status (PS), 副作用により適宜減量、または投与間隔を延長した。初回投与は入院にて導入し、2回目以降は通院または入院で行った。有害事象の評価は National Cancer Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0 を使用した。統計解析ソフトは EZR²⁾ を使用し投与継続期間に関する因子について student-t test, Fisher's exact test を、多変量解析はロジスティック解析を行った。生存率に関しては Kaplan-Meier 法を用い統計学的有意差の検定に Log-rank test を用いた。また、全生存期間に影響を及ぼす因子について、Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行った。P 値は <0.05 で統計学的有意差ありとした。

結 果

1) 患者背景

年齢は前立腺癌診断時が中央値68歳、範囲（56～84）、DOC 投与開始時が中央値72歳（58～85）であった。PSA 値は前立腺癌診断時が中央値 36.1 ng/ml（4.67～10,100）、DOC 投与開始時が中央値 19.5 ng/ml（4.05～1,560）であった。Gleason score は 8 が 8 例（21.6%）、9 が 11 例（29.7%）、10 が 6 例（16.2%）であり、Gleason grade 5 を含むものが 20 例（54.1%）と過半数を占め悪性度は高かった。臨床病期は D2 症例が診断時すでに 18 例（48.7%）であった。転移部位は骨転移が診断時に 17 例（45.9%）、投与開始時に 29 例（78.3%）、初診時には見られなかった肺や肝臓の内臓転移も投与開始時にはそれぞれ 9 例（24.3%）、4 例（10.8%）に認めた（Table 1）。

前治療は CRPC 進展前に前立腺全摘を 6 例（16.2%）、外照射を 7 例（18.9%）に施行、内分泌療法として LH-RH analog を 36 例（97.3%）、ビカルタミドを 35 例（94.6%）、精巣摘除術、高密度焦点式超音波（high intensity focused ultrasound: HIFU）を 1 例ずつ施行し、CRPC 進展後にはアンドロゲン交替療法を経てエストラムスチン（EMP）を 24 例（94.9%）、ゾレドロン酸 2 例（5.4%）で投与していた。

DOC の単独投与は 4 例（10.8%）で行われた。併用治療としてデキサメサゾン 20 例（54.1%）で、ゾ

レドロン酸 17 例は（45.9%）で、UFT は 17 例（45.9%）で、LH-RH analog は 6 例（16.2%）で、デスマノブは 2 例（5.4%）で投与された。放射線治療

Table 1. Characteristics of patients

	診断時	DOC 開始時
年齢中央値 (歳)	68 (56-84)	72 (58-85)
PSA (ng/ml)	36.1 (4.67-10,100)	19.5 (4.05-1,560)
Gleason score		
≤6	2 (5.4%)	
7	6 (16.2%)	
8	8 (21.6%)	
9	11 (29.7%)	
10	6 (16.2%)	
不明	4 (10.8%)	
臨床病期		
A	1 (2.7%)	
B	6 (16.2%)	
C	9 (24.3%)	
D1	3 (8.1%)	
D2	18 (48.7%)	
転移部位		
なし	16 (43.2%)	3 (8.1%)
骨	17 (45.9%)	29 (78.3%)
リンパ節	17 (45.9%)	17 (45.9%)
肺	0 (0.0%)	9 (24.3%)
肝	1 (2.7%)	4 (10.8%)

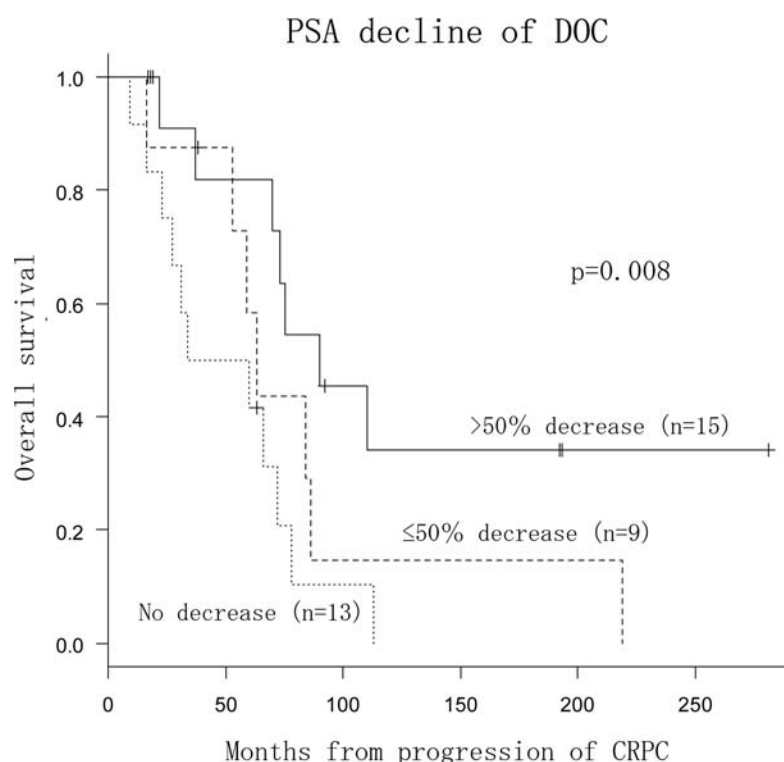


Fig. 1. Kaplan-Meier plot of overall survival from progression of CRPC, PSA decline of DOC.

として外照射を4例(10.8%)で併用した。

経過観察期間は診断から中央値60カ月(9~281), CRPC 進展時から中央値26カ月(1~144)であった。

2) 治療効果

DOC 開始前の EMP 投与24例のうち EMP の効果判定可能な症例は18例で投与継続期間中央値は6カ月(1~55)であった。EMP と DOC の治療効果は投与開始前 PSA 値と比較しそれぞれ、50%以上の低下: 9例(50.0%), 15例(40.6%), 50%未満の低下: 6例(33.3%), 9例(24.3%), 低下を認めず増悪: 3例(16.7%), 13例(35.1%)であった。DOC による PSA 低下率により有意に生存期間の延長がみられた($p=0.008$) (Fig. 1)。

3) 有害事象

有害事象において grade 4 は認めず, grade 3 で好中球減少11例(29.7%), 白血球減少4例(10.8%)を認めたが, いずれも G-CSF 製剤にて問題が生じることなく経過した。Grade 2 は全身倦怠感19例(51.3%), 食欲不振7例(18.9%), 発熱3例(8.1%), 下痢2例(5.4%), 口内炎2例(5.4%), 好中球減少3例(8.1%), 白血球減少3例(8.1%)で認めた。

4) 投与継続期間に影響する因子

自験例での DOC 投与サイクルは平均11.7コースであった。海外では DOC 投与は10コース以内が一般的であり, Tannock らの報告³⁾でも11コース以上の使用経験は見解が得られておらず, 長期投与の成績や継続期間に関しては統一した見解が得られていない。そこで, 副作用または効果不良にて10コース以下で投与中止した症例を短期投与群(26例), 効果がありコントロール良好で11コース以上投与可能であった症例を長期投与群(11例)に分類した(Table 2)。また, 中止理由として副作用によるもの, 治療抵抗性になったもの, 両者を認めたものに分類するとそれぞれ短期投与群で15例(57.7%), 7例(26.9%), 4例(15.4%), 長期投与群で2例(18.2%), 9例(81.8%), 0例(0.0%)であり, 有意に短期投与群で副作用による中止が多かった($p=0.007$)。

年齢に関して, 診断時年齢は短期投与群で69歳(56~84), 長期投与群で64歳(56~73)であった。診断時年齢が若年齢のほうが有意に長期投与可能であった($p=0.019$) が, CRPC 進展時と DOC 投与開始時年齢は有意差を認めなかった。

PSA 値に関して前治療 nadir は短期投与群で 0.83 ng/ml (0.008~75.8), 長期投与群で 0.2 ng/ml

Table 2. Comparison of characteristics between short-term and long-term DOC groups

	短期投与群 (≤ 10) n=26	長期投与群 ($11 \leq$) n=11	単変量解析 P-value	多変量解析 P-value
年齢中央値(歳)				
診断時	69 (56-84)	64 (56-73)	0.019	0.006
CRPC 進展時	70 (57-87)	70 (59-81)	0.289	
DOC 開始時	73 (58-90)	69 (59-85)	0.355	
PSA (ng/ml)				
診断時	39 (4.67-10,100)	18.9 (1.53-3,820)	0.342	
前治療 PSA nadir	0.83 (0.008-75.8)	0.2 (0.008-0.8)	0.006	
CRPC 進展時	11.3 (0.274-1,340)	9.0 (1.4-223)	0.209	
DOC 開始時	40.2 (4.811-1,347)	15.6 (4.05-1,560)	0.708	
Gleason grade 5 の有無	15 (62.5%)	5 (55.6%)	0.716	
内臓転移 (DOC 開始時)	9 (34.6%)	2 (18.2%)	0.317	
経過観察期間(月)				
診断から CRPC 進展まで	20 (1-111)	40 (9-195)	0.035	0.005
CRPC 進展から死亡まで	21 (1-82)	42 (11-114)	0.027	
血液生化学検査				
CRPC 進展時				
Hb (g/dl)	12.6 (9.5-14.3)	12.8 (11.0-14.0)	0.268	
ALP (U/l)	306 (173-1,095)	300 (165-428)	0.069	
LDH (U/l)	250 (203-486)	206 (144-375)	0.043	
CRP (mg/dl)	0.49 (0.1-1.64)	0.11 (0.1-1.48)	0.016	
DOC 開始時				
Hb (g/dl)	12.0 (9.8-13.8)	12.1 (5.7-13.2)	0.267	
ALP (U/l)	304 (150-2,699)	428 (211-1,226)	0.366	
LDH (U/l)	219 (138-1,209)	199 (165-353)	0.049	
CRP (mg/dl)	0.29 (0.68-26.3)	0.11 (0.02-1.03)	0.079	

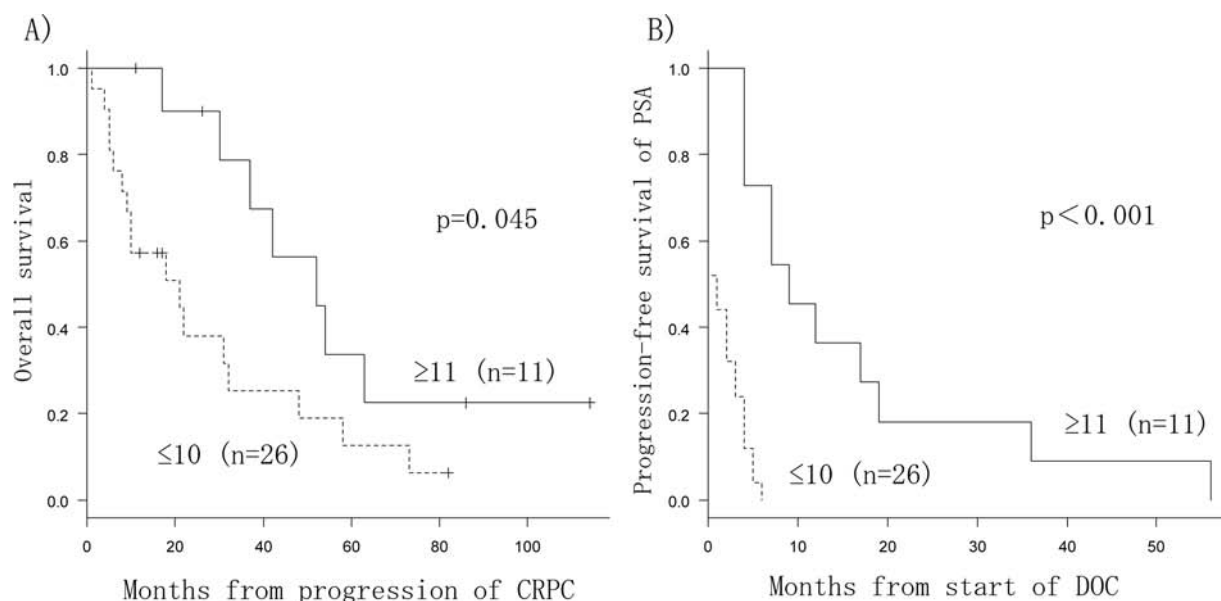


Fig. 2. Kaplan-Meier plot A) Overall survival from progression of CRPC, for the short short-term DOC therapy (≤ 10 cycles) and long-term DOC therapy (≥ 11 cycles). B) Progression-free survival of PSA from start of DOC therapy, for the short short-term DOC therapy (≤ 10 cycles) and long-term DOC therapy (≥ 11 cycles).

(0.008~0.8)であり、長期投与群では、前治療の PSA nadir が低い傾向 ($p=0.006$)であったが、診断時、CRPC 進展時および DOC 開始時の PSA には有意差を認めなかった。また、Gleason grade 5 の有無は両群間に有意な差を認めなかった ($p=0.716$)。

転移部位に関して短期投与群では肺転移 7 例 (26.9%)、肝転移 4 例 (15.4%)、骨転移 18 例 (69.2%)、長期投与群では肺転移 2 例 (18.2%) 肝転移 0 例 (0%) 骨転移 11 例 (100%)であった。内臓転移の有無では両群間に有意な差はみられなかった ($p=0.317$)。

診断から CRPC 進展までの期間は短期投与群で 20 カ月 (1~111) 長期投与群で 40 カ月 (9~195) で、長期投与群で CRPC 進展までの期間が長い傾向であった ($p=0.035$)。

また、CRPC 進展から死亡までの期間は短期投与群で 21 カ月 (1~82)、長期投与群で 42 カ月 (11~114) と長期投与群で長かった ($p=0.027$)。2 年生存率はそれぞれ短期投与群で 38.1%、長期投与群で 90.0%であった (Fig. 2)。

血液生化学検査では CRPC 進展時と DOC 開始時の Hb 値、ALP 値、LDH 値、CRP 値に関して検討した。CRPC 進展時の LDH 値 ($p=0.048$) と CRP 値 ($p=0.016$) および DOC 開始時の LDH 値 ($p=0.049$) が短期投与群で有意に高値であった (Table 2)。

5) 全生存期間に影響する因子

Log-rank テストによる単変量解析にて生存期間に影響を及ぼす因子は Gleason grade 5 の有無 ($p=0.033$) および内臓転移の有無 ($p<0.001$) であり、

Table 3. Results of overall survival from progression of CRPC by univariate and multivariate analysis

	単変量解析 P-value	多変量解析		
		HR	95% CI	P-value
診断時年齢 (歳)	0.84	0.30	0.05-1.93	0.208
CRPC 進展時年齢 (歳)	0.25	3.30	0.51-21.06	0.206
診断時 PSA (ng/ml)	0.61	0.58	0.14-2.53	0.473
前治療 PSA nadir	0.85	0.75	0.20-2.78	0.670
Gleason grade 5	0.033	2.44	0.75-8.00	0.139
内臓転移 (DOC 開始時)	<0.001	13.83	2.57-74.46	0.002
診断から CRPC 進展までの期間	0.22	0.33	0.08-1.22	0.095
血液生化学検査 (CRPC 進展時)				
Hb (g/dl)	0.43	0.50	0.07-3.71	0.501
ALP (U/l)	0.10	1.65	0.48-5.67	0.423
LDH (U/l)	0.29	1.17	0.39-3.53	0.775
CRP (mg/dl)	0.52	0.52	0.12-2.29	0.394

Cox 比例ハザード解析による多変量解析にて内臓転移の有無が有意に相関した ($p=0.002$) (Table 3)。

考 察

CRPC に対しての DOC の有効性は 2004 年に TAX327³⁾、SWOG9916⁴⁾ などによる大規模試験で相次いで報告されており、標準治療とされてきた。2014 年には本邦でも新規薬剤が保険収載され、その効果が注目されている。また Nelson⁵⁾ は CRPC の進行機序を 4 つのステップに分類し、その最終過程 (step 4) を androgen independent and androgen receptor (AR)

independent と定義し, androgen-AR signal に無関係であるとしている. よって step 4 では ENZ や AA が無効であり抗癌剤である DOC と CBZ の適応と判断される⁶⁾. したがって DOC の治療効果を再検討する必要もある.

投与量に関しては TAX327 試験³⁾では, 75 mg/m²/3 week の投与で有効性が証明されており全生存期間の中央値は19.2カ月としている. Naito ら⁷⁾は国内における第Ⅱ相試験で, 70 mg/m²/3 week の投与で50%以上の PSA 低下を44.2%に認め PSA response の中央値は19.8週としている. また米良ら⁸⁾の集計した日本人患者149人を対象にした DOC の製造販売後調査では評価可能例の PSA 50%奏功割合は37%としている. 自験例では PSA 値 50%以上の低下を認めた症例は15例 (40.5%) でありこれらの報告とほぼ一致した.

有害事象に関して grade 4 以上は認めず, grade 3 で好中球減少, 白血球減少を認めたが, いずれも G-CSF 製剤にて問題が生じることなく継続は可能であった. Grade 2 は全身倦怠感が19例 (51.3%) と半数に認められた. NCI-CTCAE Version 4.0 では grade 2 の全身倦怠感は「だるさ, または元気がない, 身の回り以外の日常生活動作の制限」と定義され, 直接致命的とはならなかったが継続すれば quality of life (QOL)・闘病意欲を損なうことは言うまでもない. 自験例でも全身倦怠感を認めた19例中12例の患者が治療効果の限界時期とも重なってではあるが, 治療中止を希望し best supportive care へ移行した. 全身倦怠感は治療継続に関わる重要な副作用の1つと考えられる. また, 諸家の報告では間質性肺炎は4.7%に見られる有害事象であるが⁷⁾, 自験例では認めなかった.

CRPC において DOC の投与期間および投与サイクル数は全生存率に関係しているとされ⁹⁾, 投与継続期間の関連因子についての報告も散見される^{1,10-13)}. 自験例でも10コース以下投与例 (短期投与群), 11コース以上施行例 (長期投与群) に分類して検討した. その結果, 単変量解析にて投与期間に関連する因子は, 診断時年齢, 診断から CRPC 進展までの期間, 前治療 PSA nadir, CRPC 進展時 LDH および CRP, DOC 開始時血清 LDH 値が考えられた. 多変量解析にて診断時年齢 (ハザード比 1.077, $p=0.006$), 診断から CRPC 進展までの期間 (ハザード比 0.9737, $p=0.005$) が長期投与可能と有意に相関した (Table 2).

自験例では長期投与群のほうが診断時低年齢であったが, 年齢が投与期間に関連する因子との報告は検索した限り見当たらなかった. しかし診断時に若年であった方が, DOC の副作用に対する体力および performance status (PS) の面で有利な場合が多く, 長期に継続できるのではないかと推測される. 今後は CRPC 患者への新規ホルモン療法の導入により, や

がてはそれらにも抵抗性を示した後, 初めて化学療法が導入される. その時点ですでに患者の年齢は超高齢化し, それに伴って PS も低下, さらには合併症が発症して化学療法が unfit な状態を招くことも懸念される¹⁴⁾. 若年で PS の良好な患者には CRPC 進展後に早い段階から DOC を選択し無効となった段階で新規ホルモン薬へと移行する方針も有効と考えられる. その反面, 近年の人口高齢化と平均余命の延長に伴い高齢者にも DOC の投与が必要とされ, 最高齢103歳の患者に奏功した報告もみられる¹⁵⁾. また, 75歳以上の高齢者を対象とした研究が報告されており, DOC による有効性は若年者と変わらないと報告されている^{11,16)}. 高齢者でも長期投与が期待できる投与量や投与間隔についても検討が必要と考えられる.

診断から CRPC 進展までの期間に関しては自験例では長期投与群で前治療期間が長い傾向であった. 千菊ら¹⁾は1次内分泌療法開始日から CRPC の診断日までの期間を検討したところ長期投与群で有意に長いと報告しており自験例と一致している.

PSA 値に関しては診断時, 前治療 PSA nadir, CRPC 進展時, DOC 投与開始時の4点で比較検討したが, 自験例では前治療 nadir のみが投与継続期間に関連する因子であった. 前治療 PSA nadir は長期投与群で有意に低値 ($p=0.006$) であり, 測定感度以下となったのは長期投与群で7例 (63.6%), 短期投与群で8例 (30.8%) であった ($p=0.003$). 前治療 PSA nadir が DOC の治療継続期間に関連するとの報告は検索した限り見当たらなかったが, Miyamoto ら¹⁷⁾は CRPC の予後規定因子として前立腺生検組織中の Gleason grade 5 の腫瘍割合と前治療ホルモン療法中の PSA nadir が多変量解析でも有意であったとしている. 自験例において前治療でのホルモン治療の反応性が良好なほうが DOC 使用においてもコントロール良好なのではないかと推測される.

血液生化学検査では CRPC 進展時と DOC 開始直前の Hb 値, ALP 値, LDH 値, CRP 値に関して検討した. DOC 開始前検査に関して, 千菊ら¹⁾は Hb 低下, ALP 上昇, LDH 上昇, CRP 上昇が, Halaby ら¹⁰⁾は Hb 低下, ALP 上昇, LDH 上昇が, Italiano ら¹¹⁾は Hb 低下, ALP 上昇が, Kawahara ら¹²⁾は Hb 低下, ALP 上昇が, 宮前ら¹³⁾は ALP 上昇が継続困難の因子となりうると報告している. また, Matsuyama ら¹⁸⁾は279例を解析し, DOC の長期投与可能が生存期間の延長をもたらし, その予測因子として多変量解析でも50%以上の PSA 値低下, DOC 開始時の PSA 値, ALP 値, CRP 値, DOC コース数が該当するとしている. 自験例にいたっては DOC 開始前 LDH 値が投与継続期間に関連する因子であった. Wulaningsih ら¹⁹⁾は多種にわたる5,799例の癌患者か

ら解析し、前立腺癌において血清 LDH が癌特異的な生存率に関連するとしている。自験例の結果からも CRPC の治療においては PSA に加え、血清 LDH の推移に関しても注意するべきと考えられる。

DOC は CHARATED 試験²⁰⁾でも内臓転移や high volume 骨転移症例に対して有効な薬剤と報告されている。自験例では症例数も少なく有意な差は認められなかったが肺・肝臓などの内臓転移が存在することにより長期投与は困難であった。内臓転移が投与継続に関連する因子との報告¹⁰⁻¹²⁾もみられており、症例を蓄積し検討する必要がある。

現在、CRPC に対して DOC に加え 3 種の新薬が保険適応となったが、その使用順序に関しては確立されたものはない。今回の検討は新薬適応前のレトロスペクティブな検討であり、全例 CRPC の診断後、ENZ や AA を経由せず DOC を開始している。DOC から新薬への切り替えが可能となった今日、DOC 投与継続期間の検討は新薬への切り替え時期の判断材料となりうる。PS 良好で若年者、DOC の長期投与が予測できる患者には早い段階での DOC 投与を、短期投与と予測される患者には早い段階での新規ホルモン薬使用または切り替えが有効かと考えられる。また、今後は EZL や AA を使用しこれらが無効となった時点で DOC を導入する場合も想定され、DOC をいかに全身状態の良いタイミングで使用し継続できるかも課題となりうる。

結 語

CRPC に対し DOC による化学療法を施行した結果、PSA 値の投与前比 50% 以上低下症例は 40.5% でみられた。DOC の長期投与継続に関連する因子は、診断から CRPC 進展までの期間、前治療 PSA nadir、CRPC 進展時血清 LDH と CRP、DOC 開始時の血清 LDH が考えられた。

文 献

- 1) 千菊敦士, 宮崎 有, 澤崎晴武, ほか: 去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の継続期間に関わる因子の検討. 泌尿紀要 **58**: 273-277, 2012
- 2) Y Kanda: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation **48**: 452-458, 2012
- 3) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med **351**: 1502-1512, 2004
- 4) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med **351**: 1513-1520, 2004
- 5) Nelson PS: Molecular states underlying androgen receptor activation: a frame work for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. J Clin Oncol **30**: 644-646, 2012
- 6) 藤本直浩: 去勢抵抗性前立腺癌: 新規薬剤の治療シーケンス. 日臨 **72**: 2193-2197, 2014
- 7) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al.: Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. Jpn J Clin Oncol **38**: 365-372, 2008
- 8) 米良 武, 西條長宏, 赤座英之: 前立腺癌患者に対する Docetaxel の安全性および有効性: 日本人患者を対象とした製造販売後調査. 癌と化療 **39**: 551-562, 2012
- 9) Miyake H, Sakai I, Terakawa T, et al.: Oncological outcome of docetaxel-based chemotherapy for Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Urol Oncol **31**: 733-738, 2013
- 10) Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al.: Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol **21**: 1232-1237, 2003
- 11) Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al.: Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. Eur J Cancer **46**: 517-525, 2009
- 12) Kawahara T, Miyoshi Y, Sekiguchi Z, et al.: Risk factors for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) predict long-term treatment with docetaxel. PLOS ONE **7**: e48186, 2012
- 13) 宮前公一, 木谷公亮, 原 一正, ほか: 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対するドセタキセル長期投与継続症例の検討. 日泌尿会誌 **105**: 172-177, 2014
- 14) 大園誠一郎, 古瀬 洋: 去勢抵抗性前立腺癌に対する化学療法. 日臨 **72**: 2170-2173, 2014
- 15) 南村和宏, 太田純一, 大竹慎二, ほか: 103歳の去勢抵抗性前立腺癌に対して低用量ドセタキセル療法を施行した 1 例. 泌尿器外科 **27**: 1675-1679, 2014
- 16) Takaha N, Okihara K, Kamoi K, et al.: Feasibility of tri-weekly docetaxel based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. Urol Int **87**: 263-269, 2011
- 17) Miyamoto S, Ito K, Miyakubo M, et al.: Impact of pretreatment factors, biopsy Gleason Grade volume indices and post-treatment nadir PSA on overall survival in patients with metastatic prostate cancer treated with step-up hormonal therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis **15**: 75-86, 2012
- 18) Matsuyama H, Shimabukuro T, Hara I, et al.: Combination of hemoglobin, alkaline phosphatase, and age predicts optimal docetaxel regimen for patients with castration-resistant prostate cancer. Int J Clin Oncol **19**: 946-954, 2014
- 19) Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al.: Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer

- diagnosis. *BJC Int* **113**: 1389-1396, 2015
- 20) Voskoboinik M, Staffurth J, Malik Z, et al.: Charting a new course for prostate cancer-curing favor for docetaxel in hormone-sensitive metastatic prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* **14**: 1253-1256, 2014
- (Received on November 25, 2016)
(Accepted on May 8, 2017)